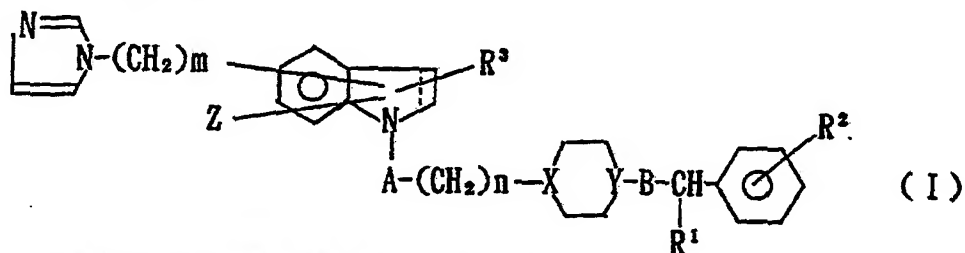




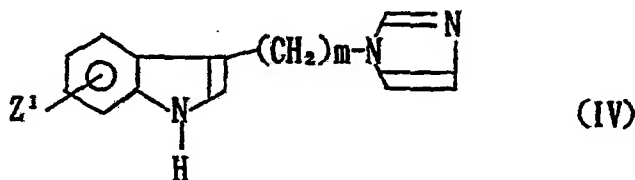
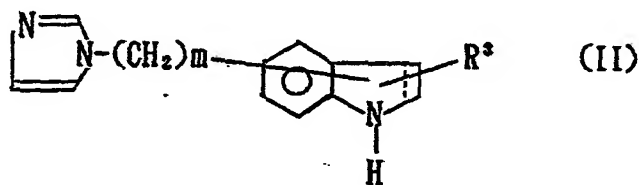
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 401/14, 403/04, 403/06 A61K 31/415, 31/445, 31/495</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/20065</p> <p>(43) 国際公開日 1993年10月14日 (14.10.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00378 (22) 国際出願日 1993年3月26日 (26. 03. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/102071 1992年3月27日 (27. 03. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒604 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 Kyoto, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 松井 博 (MATSUI, Hiroshi) [JP/JP] 〒631 奈良県奈良市三松3丁目14番4号 Nara, (JP) 神谷尚治 (KAMIYA, Shoji) [JP/JP] 〒615 京都府京都市西京区上桂三ノ宮町50番地39号 第5コーポ中川202号 Kyoto, (JP) 白波瀬弘明 (SHIRAHASE, Hiroaki) [JP/JP] 〒617 京都府長岡京市今里川原38番地の35 Kyoto, (JP) 中村正平 (NAKAMURA, Shohei) [JP/JP] 〒616 京都府京都市右京区太秦多藪町14番地 レジデンス・ベレ・シャンブル6004号 Kyoto, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MO (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL USE THEREOF, AND INTERMEDIATE THEREFOR</p>		
<p>(54) 発明の名称 新規イミダゾール誘導体、その医薬用途、及びその中間体</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(IV)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>An imidazole derivative represented by general formula (I), wherein each symbol is as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A process for producing the derivative or salt, and a pharmaceutical use thereof, in particular, a prophylactic and/or therapeutic agent for diseases induced by thromboxane A₂ or histamine. A compound represented by general formula (II) or (IV), wherein each symbol is as defined in the specification. The imidazole derivative and the salt are useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for diseases induced by thromboxane A₂ or histamine, and the compounds (II) and (IV) are novel.</p>		

(57) 要約 一般式 (I)



(式中、各記号は明細書に記載のとおりである。) で表されるイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩。当該化合物又はその塩の製造方法、及びその医薬用途、特にトロンボキサンA₂ 又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防・治療剤。また、一般式 (II) 又は一般式 (IV)



(式中、各記号は明細書に記載のとおりである。) で表される化合物。

当該イミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩は、トロンボキサンA₂ 又はヒスタミンによって誘発される疾病等の予防・治療剤として有用であり、また、化合物(II)、(III) は新規化合物である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB パルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ バナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ベトナム

明細書

新規イミダゾール誘導体、その医薬用途、及びその中間体

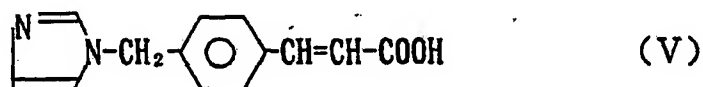
技術分野

本発明は医薬品等として有用な新規なイミダゾール誘導体及びその薬理学上許容される塩、その製造方法、及びそれを有効成分とする、トロンボキサン A_2 又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防・治療剤に関する。更に、本発明は当該イミダゾール誘導体を製造する過程で得られる中間体として有用な化合物に関する。

背景技術

従来、イミダゾール誘導体はトロンボキサン A_2 の合成阻害作用、またそれに起因する血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用等の薬理作用を有し、血栓症、脳卒中等の循環器障害及びアレルギーの予防及び治療に有用であることが知られている。しかし、これらの誘導体の薬理学的研究の歴史は浅く、医薬品への応用、新薬創製に向けて更なる期待が持たれている。

現在、式(V)：



で表される化合物(V)がイミダゾール誘導体製剤として、脳血管攣縮の予防・治療剤として臨床の場で用いられている。更に最近、このイミダゾール誘導体の気管支喘息に対する有効性が確認され、喘息治療剤としての新たな用途が注目されている。

本発明の目的は、極めて優れた薬理活性、即ちトロンボキサン A_2 の合成阻害作用、またそれに起因する血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用等の薬理作用のみならず、抗ヒスタミン作用、ヒスタミン及びロイコトリエンによる気道収縮に対する抑制作用等を有し、かつ低毒性である新規イミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩を提供することである。

本発明の他の目的は、トロンボキサン_{A₂} 又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防・治療剤、即ち、血栓症、脳卒中、虚血性脳循環障害、狭心症、心筋梗塞、腎炎、アレルギー及び喘息等の予防・治療剤を提供することである。

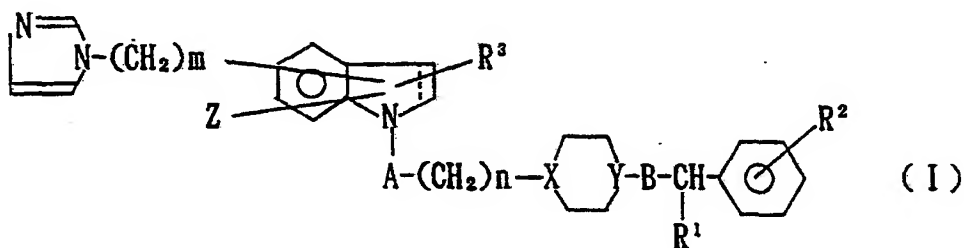
また、本発明は、当該イミダゾール誘導体を製造するための中間体等として有用な化合物を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らはイミダゾール誘導体の優れた薬理作用に注目し、特に抗アレルギー活性のより高いイミダゾール誘導体を得るべく鋭意研究を重ねてきた結果、インドール環に特定の置換基を導入した下記の化合物（I）又はその医薬上許容される塩が、トロンボキサンA₂の合成阻害作用、またそれに起因する血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用のみならず、抗ヒスタミン作用、ヒスタミン及びロイコトリエンによる気道収縮に対する優れた抑制作用を有することを見出した。

公知イミダゾール誘導体に関して、その気管支喘息に対する有効性が示唆されているが、本発明のイミダゾール誘導体又はその医薬上許容される塩は、更に抗ヒスタミン作用及び抗ロイコトリエン作用を有し、その上痰を粘稠にし喀痰を困難にするといった抗コリン作用がないため、抗喘息剤、抗アレルギー剤として極めて有効であると考えられる。本発明者らは研究の結果、当該化合物及びそれを有効成分とする組成物が、公知医薬用途のほか、気管支喘息、アレルギー等の極めて有効な予防・治療剤としての用途を有することを確認し、更に鋭意研究を重ねて本発明を完成するに至った。

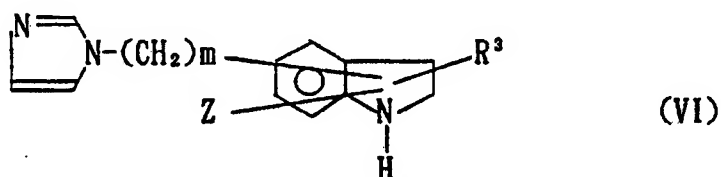
即ち、本発明は一般式（I）：



(式中、 R^1 は水素原子又はアリールを、 R^2 は水素原子、ハロゲン、低級アルキル又は低級アルコキシを、 R^3 は水素原子又は低級アルキルを、Aは直接結合、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-COCH_2O-$ 、又はアルキレンオキシを、Bは直接結合、 $-O-$ 、アルキレン又はアルキレンオキシを、X及びYは両方が窒素原子、又はどちらか一方が窒素原子で他方はCHを、Zは水素原子、カルボキシル基又はエステル化されたカルボキシル基を示す。更にm及びnは、0又は1～4の整数を示す。また式中、破線は、単結合又は二重結合を示す。)

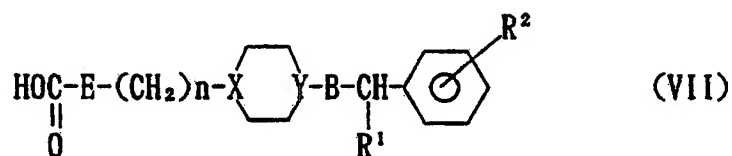
で表されるイミダゾール誘導体 (I) 又はその薬理学上許容される塩に関する。

また、本発明は、方法1：一般式 (VI)



(式中、 R^3 、Z及びmは前記と同意義)

で表される化合物と一般式 (VII)



(式中、Eは直接結合又はメチレンオキシを示す。また、 R^1 、 R^2 、B、X、Y、nは前記と同意義)

で表される化合物とを反応させる方法、あるいは、

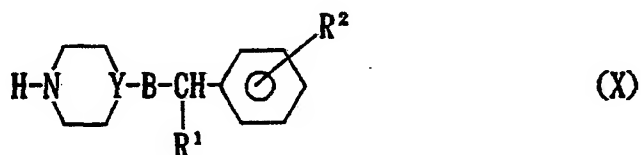
方法2：前記一般式 (VI) で表される化合物と、一般式 (VIII)



で表される化合物もしくは一般式 (IX)

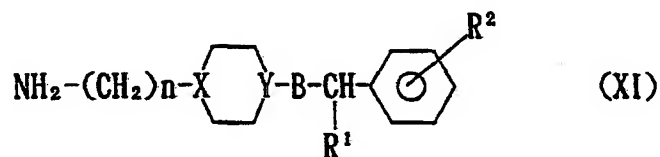


で表される化合物とを反応させてN-カルボニル誘導体を得、このN-カルボニル誘導体と一般式 (X)



(式中、 R^1 、 R^2 、B及びYは前記と同意義)

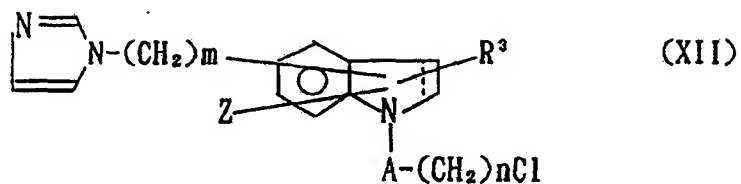
で表される化合物とを反応させるか、又は、当該N-カルボニル誘導体と一般式 (XI)



(式中、 R^1 、 R^2 、B、X、Y及びnは前記と同意義)

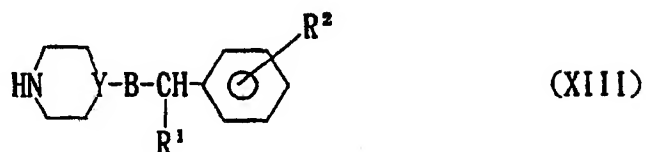
で表される化合物とを反応させる方法、あるいは、

方法3：一般式 (XII)



(式中、 Z はエステル化されたカルボキシル基、 R^3 、 A 、 n 、 m 及び破線は前記と同意義)

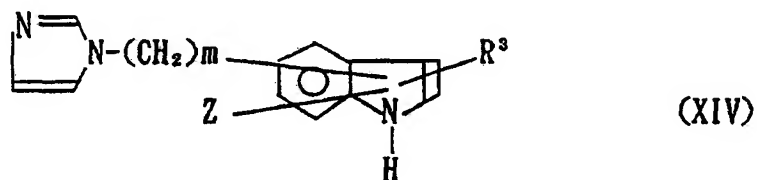
で表される化合物と一般式 (XIII)



(式中、 R^1 、 R^2 、 B 及び Y は前記と同意義)

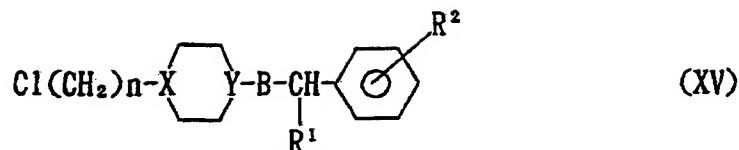
で表される化合物とを塩基の存在下で反応させる方法、あるいは、

方法4：一般式 (XIV)



(式中、 Z はエステル化されたカルボキシル基、 R^3 及び m は前記と同意義)

で表される化合物と一般式 (XV)



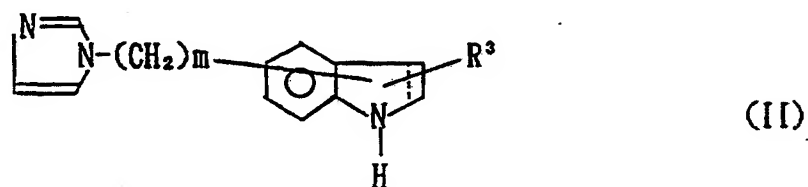
(式中、 R^1 、 R^2 、B、X、Y及びnは前記と同意義)

で表される化合物とを塩基の存在下で反応させる方法、あるいは、

方法5：方法3、4において製造された化合物をさらに加水分解させる方法、のいずれかの方法による、請求項1記載のイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩の製造方法に関する。

また、本発明は、当該イミダゾール誘導体(I)又はその薬理学上許容される塩と、薬理学上許容される担体を含有してなる医薬組成物、及びトロンボキサン A_2 又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防・治療剤に関する。

更に、本発明は、上記イミダゾール誘導体の製造における中間体、即ち一般式(II)：



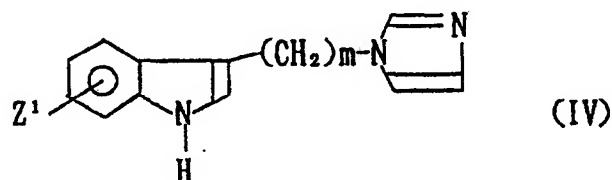
〔式中、 R^3 は水素原子又は低級アルキルを示す。式中、一般式(III)：



(式中、mは0又は1～4の整数を示す。)

で示される基は化合物(II)のインドール環、インドリン環の3位又は5位に置換する。また破線は、単結合又は二重結合を示す。但しインドール環を有する場合には m は0、2、3又は4である。]

で表される新規化合物、また一般式(IV):



(式中、 Z^1 はカルボキシル基又はエステル化されたカルボキシル基を示し、インドール環の5位又は6位に置換する。 m は1又は2の整数を示す。)

で表される新規化合物に関する。

本明細書において、各記号及び各基は次のことを意味し、また次のものが例示される。

R^1 に関して、アリールは、フェニル、トリル、キシリル等の芳香族炭化水素基を示すが、更にベンゼン環にハロゲン(例えばクロル、フルオロ等)やニトロ、アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ等)等の置換基を有していても良い。アリールとしては、例えばフェニル、クロルフェニル、フルオロフェニル、ニトロフェニル、メトキシフェニル、トリル、キシリルが例示される。好ましくはフェニルである。

R^2 及び R^3 に関して、低級アルキルは、直鎖状又は分岐鎖状のいずれでもよく好ましくは、炭素数1~4のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル等が挙げられる。特に炭素数1~3のアルキルが好適である。

R^2 に関して、低級アルコキシは直鎖状又は分岐鎖状のいずれでもよく、好ましくは炭素数1~4のアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、iso-プロポキシ、ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げ

られ、特に炭素数1～3のアルコキシが好適である。

R^2 に関して、ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。好ましくはフッ素、塩素である。

A及びBに関して、アルキレン及びアルキレンオキシにおけるアルキレン部分は、直鎖状のもの又は分岐鎖状のものを示し、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、ジメチルメチレン、ジメチルエチレン等の炭素数1～5のものが例示される。好ましくは炭素数1～4からなる直鎖状アルキレンである。アルキレンオキシとしては、エチレンオキシ、メチレンオキシが好適である。

Z及びZ¹ に関して、カルボキシル基がエステル化されている場合のエステル残基としては、炭素数1～4からなる直鎖状又は分岐鎖状のアルキルオキシが挙げられる。アルキルオキシとしてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が例示される。好ましくはメトキシ、エトキシである。

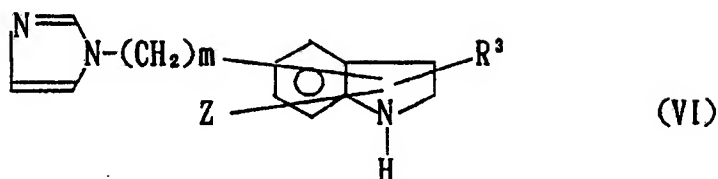
本発明のイミダゾール誘導体(I)の薬理学上許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸及び酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩、あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム等の金属との塩、グリシン、アラニン等のアミノ酸との塩等が例示される。かかる塩とすることによって、一層消化管からの吸収性が改善され、また製剤化も容易となる。好ましい酸付加塩、金属塩としては、シュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、塩酸、酢酸、ナトリウム、カリウム等が挙げられる。最も好ましいものは塩酸、シュウ酸、ナトリウムである。かかる酸塩あるいは金属塩の配合量はイミダゾール誘導体(I) 1モルに対して、通常1～3モルである。

本発明のイミダゾール誘導体(I)又はその薬理学上許容される塩は、例えば次の方法により製造できる。

方法1

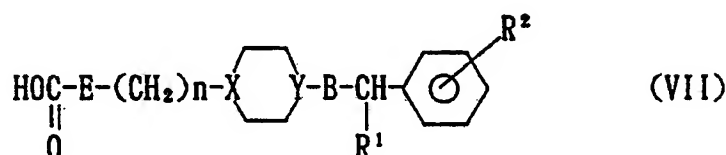
式(I)において、Aで示される基が-CO-、もしくは-COCH₂O-である化合物は

次の方法で製造される。一般式 (VI):



(式中、 R^3 、Z及びmは前記と同意義)

で表される化合物と一般式 (VII):



(式中、Eは直接結合又はメチレンオキシを示す。また、 R^1 、 R^2 、B、X、Y、nは前記と同意義)

で表される化合物とを反応させる方法。

化合物(VII)は遊離カルボン酸のまま、あるいはその反応性誘導体として本反応に用いられる。即ち、遊離酸あるいはナトリウム、カリウム、カルシウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩として、あるいはその酸ハライド(酸クロライド、酸ブロマイド等)、酸無水物、混合酸無水物〔置換リン酸(ジアルキルリン酸等)、アルキル炭酸(モノエチル炭酸等)等〕、活性アミド(イミダゾール等とのアミド)、エステル(シアノメチルエステル、4-ニトロフェニルエステル等)等の反応性誘導体として当該アシル化反応に供される。

また、この反応において、化合物(VII)を遊離酸又は塩の状態を使用する場合には、縮合剤の存在下で反応を行うのが好ましく、縮合剤の例としては、例えばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなN,N-ジ置換カルボジイミド類、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-

N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド等のカルボジイミド化合物、N,N-カルボニルジイミダゾール、N,N-チオニルジイミダゾールのようなアゾライド化合物等の脱水剤が用いられる。これらの縮合剤を用いた場合、反応はカルボン酸の反応性誘導体を経て進行すると考えられる。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルカノール類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、ベンゼン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は通常-20～120℃程度、好ましくは10～40℃程度である。反応時間は反応が完結するまで通常1～24時間である。化合物(VI)1モルに対して化合物(VII)を0.8～1.5モル用いることが好ましい。

方法2

式(I)において、 $n = 0$ 、Aが-CO-かつXが窒素原子である化合物、また $n = 0 \sim 4$ かつAが-CONH-である化合物は、例えば次の方法で製造される。

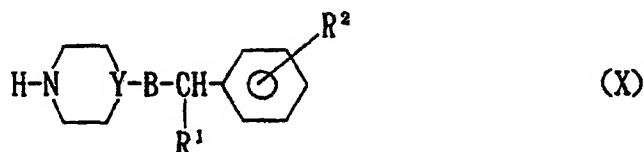
まず、前記化合物(VI)と式(VIII)：



で表される化合物、もしくは式(IX)：

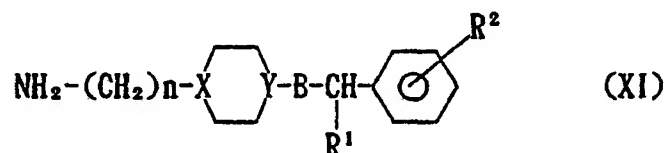


で表される化合物とを反応させてN-カルボニル誘導体を得る。更にこのN-カルボニル誘導体と一般式 (X):



(式中、 R^1 、 R^2 、B及びYは前記と同意義)

で表される化合物とを反応させることにより、式 (I) における $n=0$ で、Aが $-CO-$ かつ Xが窒素原子である化合物が製造される。また、上記N-カルボニル誘導体と一般式 (XI):



(式中、 R^1 、 R^2 、B、X、Y及びnは前記と同意義)

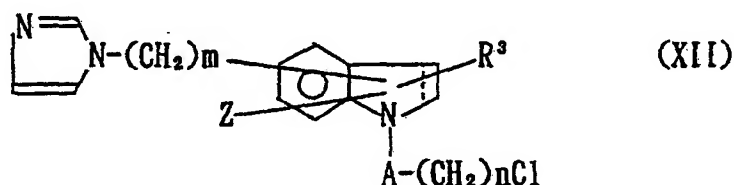
で表される化合物とを反応させることにより、式 (I) における nが0～4で、かつAが $-CONH-$ である化合物が製造される。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルカノール類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、ベンゼン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は通常 $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 程度、好ましくは $150 \sim 180^\circ\text{C}$ 程度である。反応時間は反応が完結するまで通常1～18時間である。N-カルボニル誘導体の製造に関しては、化合物(VI) 1モルに対して化合物(VIII)又は

(IX)を1. 1～2. 2モル用いることが好ましい。更に、得られたN-カルボニル誘導体1モルに対して化合物(X) 又は(XI)を1. 0～1. 5モル用いることによって好適に本化合物が合成される。

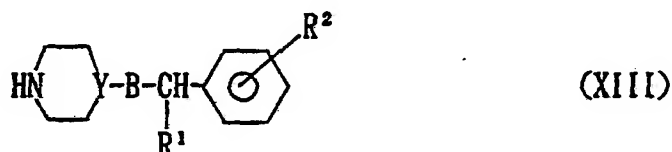
方法3

式(I)においてZがエステル化されたカルボキシル基で、かつXが窒素原子である化合物は、例えば次の方法で製造される。一般式(XII)：



(式中、Zはエステル化されたカルボキシル基、 R^3 、A、n、m及び破線は前と同意義)。

で表される化合物と一般式(XIII)：



(式中、 R^1 、 R^2 、B及びYは前記と同意義)

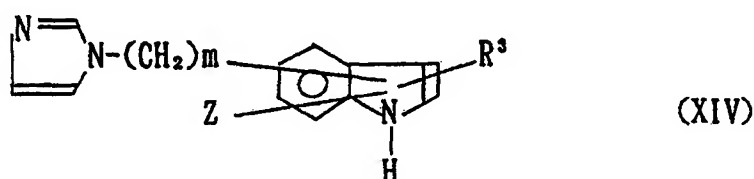
で表される化合物とを、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で反応させる方法。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルコール類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン

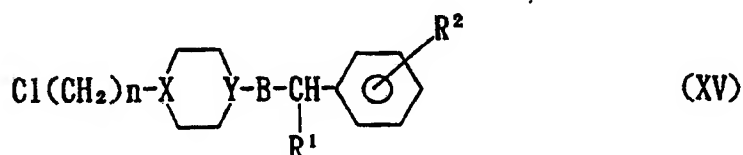
類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、ベンゼン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は通常0～120℃程度、好ましくは10～80℃程度である。反応時間は反応が完結するまで通常1～18時間である。化合物(XII)1モルに対して化合物(XIII)を1.1～1.5モル用いることが好ましい。

方法4

式(I)において、Aが直接結合、Zがエステル化されたカルボキシル基で、かつインドール環をもつ化合物は、例えば次の方法で製造される。一般式(XIV):



(式中、Zはエステル化されたカルボキシル基、R³及びmは前記と同意義)で表される化合物と一般式(XV):



(式中、R¹、R²、B、X、Y及びnは前記と同意義)

で表される化合物とを、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で反応させる方法。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルカノール類、エチルエーテル、ジオキサン、

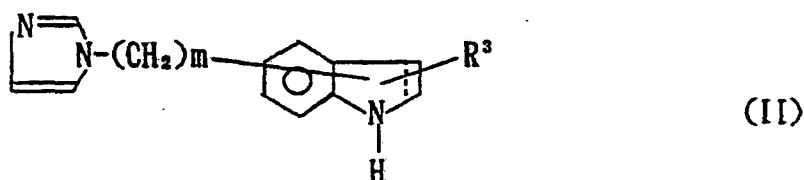
テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、ベンゼン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は通常 $-20 \sim 120^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 程度である。反応時間は反応が完結するまで通常 $1 \sim 18$ 時間である。化合物(XIV) 1モルに対して化合物(XV)を $1.0 \sim 1.5$ モル用いることが好ましい。

方法5

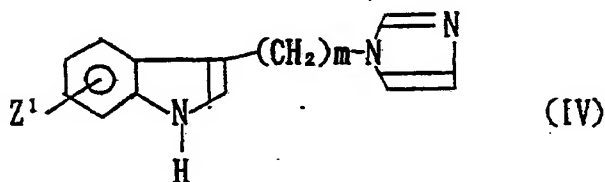
方法3、4において製造された、Zがエステル化されたカルボキシル基である化合物を自体既知の方法で加水分解することによって、Zがカルボキシル基である化合物を製造することができる。

当該反応は適当な酸、アルカリの存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えば水、希アルコール、アセトン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は通常 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度である。反応時間は反応が完結するまで通常 $5 \sim 60$ 分である。

上記した化合物(I)の合成過程において得られる、一般式(II)：



(式中、 R^3 、 m 、破線及び式(III)で示される基に関しては前記と同意義。)で示される化合物、及び一般式(IV)：



(式中、 Z^1 、 m は前記と同意義。)

で示される化合物は、新規化合物である。

新規化合物(II)及び(IV)は、例えば以下の方法によって合成される。

方法 6

一般式(II)で示される化合物において $m=0$ 、 R^3 が水素原子であり、インドリン環を有する化合物である場合、即ち 5- イミダゾリルインドリンは、例えば N-アセチル-5- プロモインドリンとイミダゾールを銅粉、フッ化カリウム及び適当な塩基の存在下にて反応させることによって得られるN-アセチル-5- イミダゾリルインドリンを、更に公知の方法で加水分解することにより製造される。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノール、エチレングリコール等のアルカノール類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。反応温度は通常 $10 \sim 180^\circ\text{C}$ 程度、好ましくは $100 \sim 150^\circ\text{C}$ 程度である。反応時間は反応が完結するまで通常 $0.5 \sim 15$ 時間である。

方法 7

一般式(II)で示される化合物において $m=1$ 、 R^3 が水素原子であり、インドリン環を有する化合物である場合、即ち 5- イミダゾリルメチルインドリンは、例えば、まずN-アセチルインドリンを公知の方法でクロルメチル化することによって得られるN-アセチル-5- クロルメチルインドリンをイミダゾールと適当な塩基の存在下にて反応させ、得られるN-アセチル-5- イミダゾリルメチルインドリンを、更に公知方法で加水分解することにより製造される。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸

カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノール、エチレングリコール等のアルカノール類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。反応温度は通常 $-10 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 程度である。反応時間は反応が完結するまで通常0.5～15時間である。

方法 8

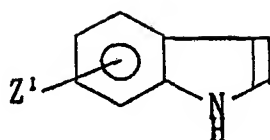
一般式(II)で示される化合物が一般式(XIV)で表されるインドール環を有する化合物である場合、化合物(VI)より適当な塩基の存在下にて製造することができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。溶媒は本反応を阻害しないものであればよく、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソブタノール、エチレングリコール等のアルカノール類、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類、水、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。反応温度は通常 $-10 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 程度である。反応時間は反応が完結するまで通常0.5～15時間である。

方法 9

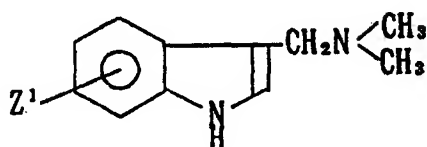
一般式(IV)において $m=1$ である化合物は、一般式(XVI):



(XVI)

(Z¹ は前記と同意義)

で示される化合物からマンニッヒ反応により得られる一般式(XVII):



(XVII)

(Z¹ は前記と同意義)

で示されるマンニッヒ塩基をイミダゾールと反応させることにより合成される。

当該反応は適当な溶媒の存在下に好適に進行する。好適な溶媒としては、キシレン、ベンゼン、ジメチルアセトアミド、トルエン等が挙げられる。反応温度は通常 10～150℃、好ましくは 80～120℃程度である。反応時間は反応が完結するまで通常 0.5～18 時間である。マンニッヒ塩基(XVII) 1 モルに対してイミダゾール 1～10 モル用いることが好ましい。

イミダゾール誘導体(I) 及びその薬理学上許容される塩は、自体公知の精製手段、例えば、抽出、クロマトグラフィー、再結晶等の手段を用いることによって任意の純度として採取することができる。

本発明のイミダゾール誘導体(I) 及びその薬理学上許容される塩は、人、イヌ、ウマ、ウサギ、ラット、モルモット及びマウス等の哺乳動物に対して、トロンボキサンA₂(TXA₂)合成阻害作用、またそれに起因する血小板凝集抑制作用及び血管拡張作用を有し、更に、抗ヒスタミン作用、ヒスタミン及びロイコトリエン(LT)による気道収縮に対する抑制作用等の薬理作用を有し、しかも低毒性である。よって、TXA₂又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防・治

療剤、即ち、気管支喘息、アレルギー疾患、腎炎、血栓症、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、虚血性脳循環障害等の予防・治療剤として有用である。

本発明のイミダゾール誘導体 (I) 及びその薬理学上許容される塩は、公知の方法で通常の配合剤と共に、例えば錠剤、糖衣剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤又は注射剤等の形態に製剤化されて、経口的又は非経口的に投与できる。

経口投与用には所望により更に他の添加剤を配合してもよく、例えば、賦形剤（例えばデンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えばデンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等）、崩壊剤（例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク等）等が好ましい添加剤として挙げられる。

非経口投与用としては注射剤等の形態をとり、水性溶剤又は非水性溶剤、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、プロピレングリコール等を自体既知の手段にて調製し、溶液又は懸濁液とする。

イミダゾール誘導体 (I) 及びその薬理学上許容される塩の投与量は、疾患の種類、症状、体重、年齢、性別等によって変更しうるが、成人の場合、通常 1 日あたり 1～500mg を 1～4 回に分けて投与し得る。

以下にイミダゾール誘導体 (I) 又はその薬理学上許容される塩の有効性を示す薬理試験の結果を示す。

実験例 1 : TXA₂ 合成阻害作用の測定

アスピリン処理血小板浮遊液に基質としてプロスタグランジン H₂ (PGH₂) を加え、37℃ でインキュベートし生成した TXA₂ を TXB₂ に変換して RIA 法により測定した。被験薬物は PGH₂ 添加 10 分前に加えた。

実験例 2 : 血小板凝集抑制作用の測定

多血小板血漿のアラキドン酸凝集を比濁法により測定した。アラキドン酸 (0.1 mM) 添加 1 分前に被験薬物を加えた。

実験例 3 : 抗ヒスタミン作用の測定

モルモット摘出肺実質標本を 37℃ 栄養液中に懸垂し 0.5 g の負荷をかけ、

95%O₂ + 5%CO₂ 通気下にてヒスタミンによる収縮を等尺性に記録した。ヒスタミン $10^{-7} \sim 1.0^{-4}$ M による用量-反応曲線に対する被験薬物の阻害効果を検討した。

実験例 4 : 気道収縮抑制作用の測定

麻酔モルモットに気道収縮剤（ヒスタミン、LTD₄）を静脈内投与し気道抵抗の変化をコンツェット・アンド・レスラー (Konzett and Roessler) 法に準じて測定した。被験薬物は収縮惹起剤投与 1 時間前に経口投与した。

実験例 5 : 急性毒性試験

実施例 6 の化合物を 5 % アラビアゴム溶液に懸濁し、1000mg/20ml/kg を 5 例の雄性 ddy 系マウスに経口投与したが、1 例の死亡例も認められず、体重の推移も対照群に比べ有意な差はみられなかった。一週間後の剖検においても異常所見を認めなかった。

以上の実験例 1 ~ 4 を、以下の実施例 1, 2, 6, 8, 12, 14, 19, 23, 27, 30, 34, 35 の化合物、及び化合物 (V)、Terfenadine について行った結果を表 1 に示す。

表 1

	実験例 1 (IC ₅₀ , μ M)	実験例 2 (IC ₅₀ , μ M)	実験例 3 (%) *	実験例 4-1 (%) **	実験例 4-2 (%) **
実施例 1	—	4.4	95	100	73
実施例 2	1.5	4.7	66	100	83
実施例 6	0.4	8.1	100	100	75
実施例 8	—	2.1	55	100	87
実施例 1 2	—	18	61	100	64
実施例 1 4	—	58	45	100	42
実施例 1 9	—	21	45	94	40
実施例 2 3	—	34	94	94	53
実施例 2 7	—	>100	58	100	68
実施例 3 0	—	9.9	100	100	26
実施例 3 4	—	>100	58	90	31
実施例 3 5	—	71	100	100	18
化合物 (V)	1.5	54	8	4	57
Terfenadine	—	—	48	100	27

* 被験化合物 10⁻⁵M がHistamine(10⁻⁵M)収縮を抑制する%

** 被験化合物 30mg/kg p.o. がHistamine(4-1)及びLTD₄(4-2) による気道収縮を抑制する%

以下、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

1-[2-(4-ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) エトキシアセチル]-5-(1H-イミダゾール-1- イル) インドリン・シュウ酸塩の合成

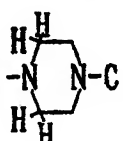
2-(4- ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) エトキシ酢酸 300mgをCH₂Cl₂ 3 mlに溶かし、氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 228mg及び 5-(1H-イミダゾール-1- イル) インドリン 204mgを加え室温で 4.5時間攪拌し不溶物をろ別後、濾液を水及び飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、減圧下留去した。得られた残渣700mg をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Daisogel 21g 溶出: CHCl₃ ~CHCl₃:MeOH=50:1 ~25:1) にて精製し油状物 235mgを得た。

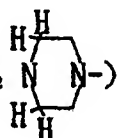
この油状物 205mgをエタノール 2mlに溶かしシュウ酸・二水和物 74mg を加えて攪拌すると結晶が析出、これをろ別し標題化合物 194mgを得た。

m. p. 131 ~133 °C

I R (Nujol, ν cm⁻¹) 3400, 2920, 2850, 1680, 1620, 1540

¹H- NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

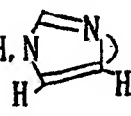
2.2 ~2.9 (4H, m,  ϕ_2)

2.9 ~3.7 (8H, m, C3-H₂, CH₂ )

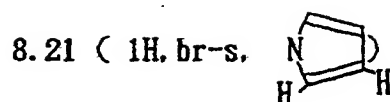
3.7 ~4.25 (4H, m, C2-H₂, -OCH₂)

4.25~4.7 (3H, m, >CH, COCH₂O)

5.27 (2H, br-s, シュウ酸)

6.9 ~7.85 (14H, m, フェニル, C4, C6-H, )

8.14 (1H, d, J=8Hz, C7-H)



実施例 2

1-[4-[(2-ベンズヒドリルオキシエチル)-1-ピペラジニル]カルボニル]-5-(1H-イミダゾール-1-イル)インドリン・シュウ酸塩の合成


5-(1H-イミダゾール-1-イル)インドリン 2g をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール 2.72g を加え室温で30分攪拌した後、析出した結晶を濾取し、活性カルボニル体 2.64g を得た。活性カルボニル体 1.50g 及び 1-(2-ベンズヒドリルオキシエチル)ピペラジン 2.40g を DMF 30ml に溶解し、封管中 200℃で6時間攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Daisogel 25g 溶出: CHCl₃ ~ CHCl₃/MeOH=50/1)にて精製し、油状物 800mg を得た。

得られた油状物 600mg をエタノール 6ml に溶解し、シュウ酸・二水和物 149mg を添加し、加熱溶解した後、室温で静置し、析出した結晶を濾取、粗結晶 490mg を得た。粗結晶 490mg をメタノールで再結晶し、標題化合物 300mg を得た。

m. p. 185.0 ~ 186.0 °C

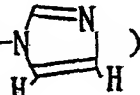
I R (Nujol, ν cm⁻¹) 2920, 2850, 1650, 1460

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

2.75 ~ 4.25 (16H, m, , C2-CH₂, C3-CH₂)

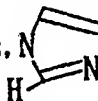
5.52 (1H, s, CH- ϕ)

6.52 (2H, s, シュウ酸)

6.95 ~ 7.80 (5H, m, C₄, C₅, C₇-H, )

7.35 (10H, s, フェニルH)

8.26 (1H, br-s, N



実施例 3

1-[2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)エチル]-5-(1H-イミダゾール-1-イル)-1H-インドール・シュウ酸塩の合成

5-(1H-イミダゾール-1-イル)-1H-インドール 200mgをDMF 2mlに溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム（純度60%）53mgを加え同温度で1時間攪拌した。その後 2-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)エチルクロライド 400mg及びヨウ化カリウム 83mgを加え室温で18時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出、飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Daisogel 20g 溶出: CHCl₃/MeOH=100/1~50/1)にて精製し、油状物 400mgを得た。

得られた油状物 400mgをエタノール 3mlに溶解し、シュウ酸・二水和物 128mgを添加し、溶解した後、静置した。析出した結晶を濾取し、標題化合物 400mgを得た。

IR (KBr 錠剤法, ν cm⁻¹) 3400

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

1.2 ~ 2.0 (5H, m,)
 2.5 ~ 3.6 (8H, m,)
 4.65 (2H, t, J=7Hz, NCH₂CH₂)

6.5 ~ 8.3 (15H, m, インドール H, フェニルH, イミダゾールH, シュウ酸)

実施例 4

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) プロピル]-6-エトキシカルボニル-3-(1H- イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドールの合成

1-(3- クロロプロピル)-6-エトキシカルボニル-3-(1H- イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール 1.5g をDMF 15ml に溶解し、1-シフェニルメチルピペラジニ 1.59g、炭酸カリウム 1.28g及びヨウ化カリウム 145mgを加え80°Cで16時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出、飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Daisogel 60g 溶出: CHCl₃/MeOH=10/1)にて精製し、油状の標題化合物 2.4g を得た。

I R (Neat, ν cm⁻¹) 1700

¹H- NMR (CDCl₃, δ ppm)

1.40 (3H, t, J=7Hz, CH₂CH₃)

1.7 ~2.7 (12H, m, -CH₂CH₂N  N-)

4.0 ~4.7 (5H, m, CH₂CH₃, NCH₂CH₂, CH- ϕ)

5.25 (2H, s, CH₂N )

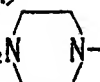

6.8 ~8.25 (17H, m, インドール H, フェニルH, イミダゾールH)

実施例 5

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール-6- カルボン酸の合成

実施例 4 で得られた 1-[3-(4- ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) プロピル]-6-エトキシカルボニル-3-(1H- イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール 2.4gを95%エタノール25mlに溶解し、水酸化ナトリウム 854mgを加え70°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル及び水を加え水層をHP-21 カラムにて精製し、標題化合物のナトリウム塩 700mgを得た。

I R (Nujol, ν cm⁻¹) 1580

¹H- NMR (DMSO-d₆, δ ppm)1.5 ~2.6 (12H, m, CH₂CH₂N  N-)4.25 (3H, br, NCH₂CH₂-, CH φ₂)5.30 (2H, s, CH₂N )

6.7 ~8.0 (17H, m, インドールH, フェニルH, イミダゾールH)

実施例 6

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) プロピル]-5-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール-2- カルボン酸・3 塩酸塩の合成

(1) 1-(3- クロロプロピル)-2-エトキシカルボニル-5-(1H- イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール

2- エトキシカルボニル-5-(1H- イミダゾール-1- イルメチル)-1-H インドール1.00g をDMF 10ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (純度60%)156mgを加え室温で1時間攪拌した。その後1-ブロモ-3- クロロプロパン0.39mlを加え、1.5時間攪拌した。更に1-ブロモ-3- クロロプロパン 0.20ml を加え室温で16時間攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出、飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Daisogel 15g 溶出: CHCl₃, ~CHCl₃/MeOH=50/1 ~30/1) にて精製し、油状物(1) 1.26g を得た。

I R (Neat, ν cm⁻¹) 1710, 1700, 1520, 1470¹H- NMR (CDCl₃, δ ppm)1.40 (3H, t, J=6.6Hz, CH₂CH₃)2.29 (2H, m, CH₂CH₂Cl)3.63 (2H, t, J=6.0Hz, CH₂Cl)4.38 (2H, quart, J=6.6Hz, CH₂CH₃)4.72 (2H, t, J=6.0Hz, NCH₂)5.20 (2H, s, C5-CH₂)

6.70~7.85 (7H, インドールH, イミダゾールH)


(2) 1-[3-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-エトキシカルボニル-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール

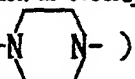
実施例 6 (1) で得られた化合物 550mg を DMF 6 ml に溶解し、1-ジフェニルメチルピペラジン 602mg、炭酸カリウム 330mg 及びヨウ化ナトリウム 358mg を加え 80°C で 2 時間撹拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出、飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Daisogel 20g 溶出: CHCl₃/MeOH=50/1) にて精製し、油状物 (2) 355mg を得た。

I R (Neat, ν cm⁻¹) 2800, 1710, 1200

¹H- NMR (CDCl₃, δ ppm)

1.40 (3H, t, J=7Hz, CH₂CH₃)

1.65~2.7 (4H, m NCH₂CH₂CH₂N )

2.45 (8H, s, -N  -)

4.22 (1H, s, NCH)

4.35 (2H, quart, J=7.2Hz, CH₂CH₃)

4.60 (2H, s, NCH₂)

5.18 (2H, s, C5-CH₂)

6.75~7.70 (7H, インドールH, イミダゾールH)

7.28 (10H, s, フェニルH)

(3) 1-[3-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)プロピル]-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸・3 塩酸塩

実施例 6 (2) で得られた化合物 340mg を 95 % エタノール 10ml に溶解し、2.13N 水酸化ナトリウム 0.85ml を加え 50°C で 1.5 時間撹拌した。放冷後、反応液に 3N- 塩酸溶液 1.22ml を加え、室温で 15 分撹拌した後、溶媒を減圧留去した。

残渣に99.5%エタノールを加え、不溶物をろ別、溶媒を減圧留去し、淡褐色粉末の標題化合物 256mgを得た。

I R (Nujol, ν cm⁻¹) 1700, 1460, 1380

¹H- NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

1.50~4.40 (12H, m, NCH₂CH₂CH₂N  NCH-)

4.2 ~4.9 (3H, m, NCH₂, NCH)

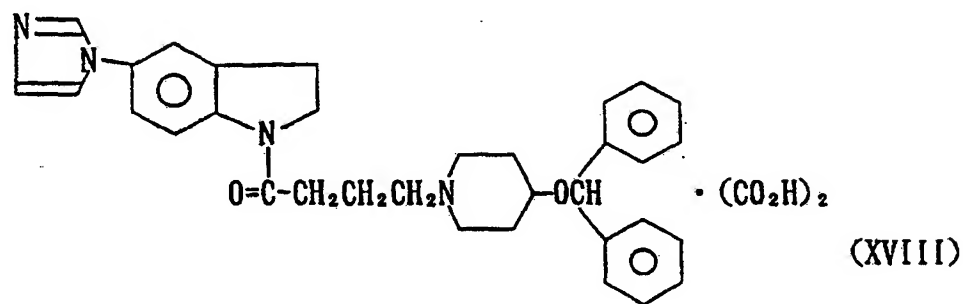
5.53 (2H, s, C5-CH₂)

7.0 ~8.1 (17H, インドールH, フェニルH, イミダゾールH)

9.47 (2H, br-s, シュウ酸)

実施例 7

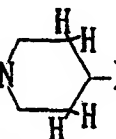
一般式(XVIII):



で表される化合物を上記実施例 1 の方法に準じて製造した。

I R (KBr 錠剤法) 3400, 1650, 1600

¹H- NMR (DMSO-d₆)

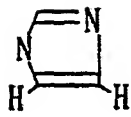
1.5 ~ 2.3 (8H, m, CH₂CH₂CH₂N )

2.78 ~ 3.83 (9H, m, CH₂N , C3-H₂)

3.83 ~ 4.4 (2H, m, C2-H₂)

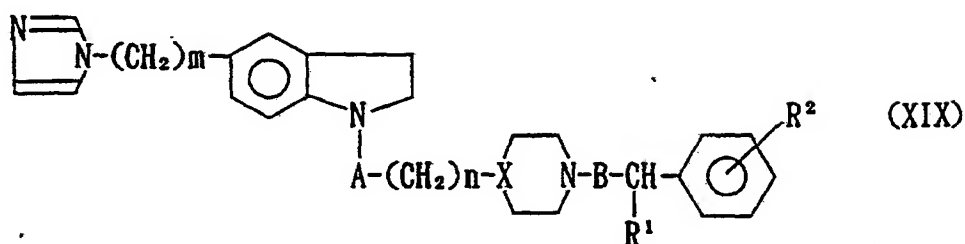
5.69 (1H, s, CH)

6.1 ~ 6.85 (2H, br, シュウ酸)

7.0 ~ 7.8 (14H, m, フェニル, C4, C6-H, )8.0 ~ 8.35 (2H, m, , C7-H)

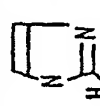
実施例 8 ~ 16

一般式(XIX):

(R¹、R²、A、B、X、m及びnは表2に各々記載)

で表される化合物を上記実施例1、2の方法に準じて製造した。得られた化合物のIR、¹H-NMRは表2に示す通りである。

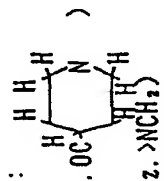
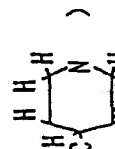
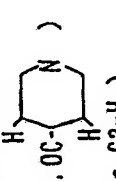
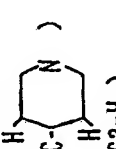
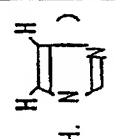

表 2

実施例	A	B	m. n. X	R'	R''	IR ($\nu_{cm^{-1}}$) 'H-NMR (δ ppm)
8 3/2 (CO ₂ H) ₂	-CO-	-CH ₂ CH ₂ O-	0, 1, >N-	- ϕ	-H	IR (Nujol) : 3400, 2920, 2850, 1620 'H-NMR (DMSO-d ₆) : 2.65 ~ 3.9 (16H, m, CH ₂ N NCH ₂ CH ₂ -, C3-H ₂) 4.19 (2H, t, J=8Hz, C2-H ₂) 5.27 (br-s, シュウ酸) 5.51 (1H, s, >CH) 7.0 ~ 7.77 (14H, m, 7, 1, 2-H, C4, C6-H, N) 8.13 (1H, d, J=8Hz, C7-H) 8.21 (1H, s, N) 

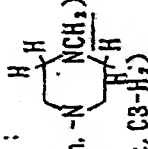
(表2の続き)

実施例	A	B	m, n, X	R'	R'	IR ($\nu_{cm^{-1}}$) 'H-NMR (δ ppm)
9 3/2 (CO ₂ H) ₂	-CONH-	-	0, 4, >N-	- ϕ	-H	IR (Nujol) : 2600, 1640, 1455 'H-NMR (CDCl ₃): 1.3 ~ 1.9 (4H, m, C-CH ₂ CH ₂ -C) 2.48 (8H, s, piperazine) 2.48 (2H, br-t, -CH ₂ N) 3.25 (2H, m, NHCH ₂ C-C) 3.21 (2H, t, J=6Hz, 1'2'3'4' C ₂ -H) 3.98 (2H, t, J=6Hz, 1'2'3'4' C ₂ -H) 4.21 (1H, s, NCH) 5.10 (1H, br-t, NH) 7.0 ~ 8.2 (16H, m, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

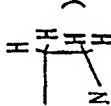
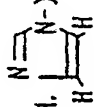


(表2の続き)

実施例	A	B	m, n, X	R'	R ²	IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) ¹ H-NMR (δ ppm)
10	-CO-	-CH ₂ CH ₂ O-	0, 0, >CH-	- ϕ	-H	IR (Nujol) : 3420, 1640, 1600 ¹ H-NMR (CDCl ₃) :  1.6 ~ 2.5 (7H, m, OC- ) 2.82 (2H, t, J=6Hz, >NCH ₂)  2.9 ~ 3.3 (2H, m, OC- ) 3.25 (2H, t, J=8Hz, C3-H ₂) 3.64 (2H, t, J=6Hz, CH ₂ O) 4.22 (2H, t, J=8Hz, C2-H ₂) 5.42 (1H, s, >CH)  7.05 ~ 7.55 (14H, m, 7a-H, C4, C6-H, N)  7.80 (1H, s, N) 8.34 (1H, d, J=8Hz, C7-H)

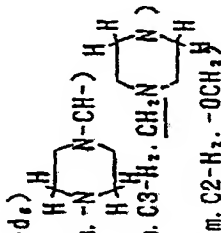
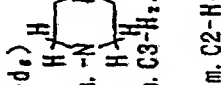
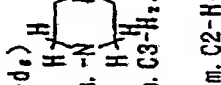
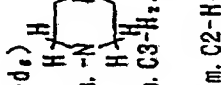
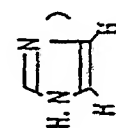

(表 2 の続き)

実施例	A	B	m, n, X	R'	R ²	IR (ν _{cm⁻¹) 1H-NMR (δ ppm)}
11	-CH ₂ CO-	-CH ₂ CH ₂ O-	0, 0, >N-	-φ	-H	IR (KBr) : 3420, 1640, 1600, 1500 1H-NMR (CDCl ₃) :  2.2 ~ 2.94 (6H, m, -NCH ₂ -) 3.20 (2H, t, J=8Hz, C3-H ₂) 3.3 ~ 3.85 (6H, m, OCN, N-CH ₂ O) 3.93 (2H, s, N1-CH ₂) 4.21 (2H, t, J=8Hz, C2-H ₂) 5.38 (1H, s, >CH) 6.42 (1H, d, J=8Hz, C7-H) 6.9 ~ 8.05 (15H, m, 7, 1, 2, 4, C4, C6-H, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)


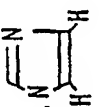

(表 2 の続き)

実施例	A	B	m. n. X	R'	R ²	IR (ν cm ⁻¹) ¹ H-NMR (δ ppm)
12 (CO ₂ H) ₂	-CO-	-CH ₂ CH ₂ O-	1. 0. >N-	-φ	-H	IR (Nujol) : 2925, 2850, 1650, 1460 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 2.70 ~ 4.20 (16H, m, -N ₁ CH ₂ CH ₂ O, ) 5.22 (2H, s, C ₆ -CH ₂) 5.52 (1H, s, CHφ ₂) 6.50 (2H, s, β,γ-不飽和) 6.90 ~ 7.65 (5H, m, C ₄ , C ₅ , C ₇ -H, ) 7.35 (10H, s, φ ₂ -H)  8.45 (1H, br-s, )

(表 2 の続き)

実施例	A	B	m, n, X	R'	R''	IR ($\nu_{cm^{-1}}$) ^1H-NMR (δ ppm)
13 $3/2(CO_2H)_2$	-COCH ₂ O-	-	1, 2, >N-	- ϕ	-H	IR (Nujol) : 3430, 1640, 1490 ^1H-NMR (DMSO-d ₆)  2.3 ~ 2.9 (4H, m, -N-CH-)  2.9 ~ 3.5 (8H, m, C3-H ₂ , CH ₂ N)  3.65 ~ 4.2 (4H, m, C2-H ₂ , -OCH ₂)  4.2 ~ 4.6 (3H, m, >CH, COCH ₂ O) 5.20 (2H, s, C5-CH ₂) 6.22 (br-s, 2H, 9H)  6.9 ~ 7.62 (14H, m, 7, 8, 9, C4, C6-H, N) 8.01 (1H, d, J=8Hz, C7-H)  8.18 (1H, s, N)

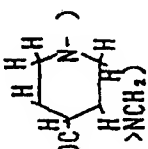

(表 2 の続き)

実施例	A	B	m. n. X	R ¹	R ²	IR (ν _{cm⁻¹) 'H-NMR (δ ppm)}
14 3/2(CO ₂ H) ₂	-CO-	-CH ₂ CH ₂ O-	1, 1, >N-	- φ	-H	IR (Nujol) : 3420, 1620, 1490: 'H-NMR (DMSO-d ₆) 2.68 ~ 3.85 (16H, m, CH ₂ N ) 3.9 ~ 4.35 (2H, m, C2-H ₂) 5.26 (2H, s, C5-CH ₂) 5.53 (1H, s, >CH) 5.92 (br-s, 1/2 7 酸) 7.0 ~ 7.6 (14H, m, 7, 1, 2, 4, C4, C6-H, N ) 8.04 (1H, d, J=8Hz, C7-H) 8.43 (1H, s, N )

(表2の続き)

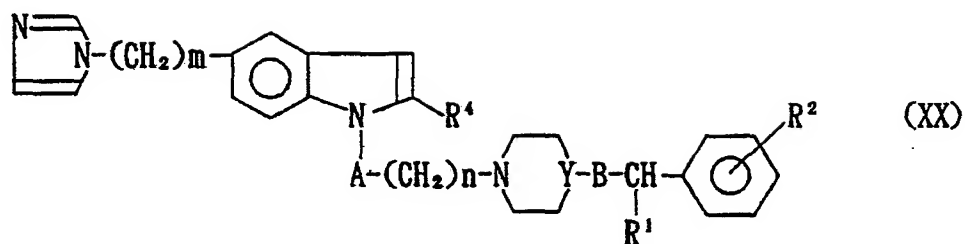
実施例	A	B	m, n, X	R'	R ²	IR (ν cm ⁻¹) ¹ H-NMR (δ ppm)
15	-CONH	-	1, 4, >N-	- φ	-H	IR (Nujol) : 2600, 1640, 1455 ¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.3 ~ 1.8 (4H, m, C-CH ₂ CH ₂ -C) 2.48 (8H, s, piperazine) 2.48 (2H, br-t, -CH ₂ N) 3.25 (2H, m, NHCH ₂ C-C) 3.21 (2R, t, J=6Hz, 17F97 C ₂ -H) 3.90 (2H, t, J=6Hz, 17F97 C ₃ -H) 4.24 (1H, s, NCH) 5.01 (2H, s, NCH ₂ φ) 6.8 ~ 7.6 (15H, m, 7±2H, 17F97-H) 7.91 (1H, d, J=8Hz, 17F97 C ₁ -H)

(表 2 の続き)

実施例	A	B	m, n, X	R'	R'	IR ($\nu_{cm^{-1}}$) 'H-NMR (δ ppm)
16	-CO-	-CH ₂ CH ₂ O-	1, 0, >CH-	- ϕ	-H	IR (Nujol) : 3420, 1650, 1600, 1490 'H-NMR (CDCl ₃) 1.5 ~ 2.4 (7H, m, OC- ) 2.62 (2H, t, J=6Hz, >NCH ₂) 2.85 ~ 3.2 (2H, m, OC- ) 3.13 (2H, t, J=8Hz, C3-H ₂) 3.63 (2H, t, J=6Hz, CH ₂ O) 4.15 (2H, t, J=8Hz, C2-H ₂) 5.05 (2H, s, C5-CH ₂) 5.41 (1H, s, >CH) 6.75 ~ 7.5 (15H, m, 7:2:1:1:1:1:1:1:1:1:1:1:1:1:1) 8.0 ~ 8.4 (1H, m, C7-H)

実施例 17 ~ 29

一般式(XX):



(R^1 、 R^2 、 R^4 、 A 、 B 、 Y 、 m 及び n は表3に各々記載)

で表される化合物を上記実施例3、6の方法に準じて製造した。得られた化合物のIR、 ^1H -NMRは表3に示す通りである。

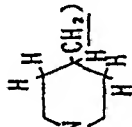
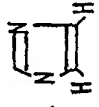
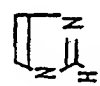
表 3

実施例	A	B	m. n. y	R ¹	R ²	R ³	IR (ν _{cm⁻¹) 1H-NMR (σ ppm)}
17	-	-CH ₂ Cl ₂ O	0. 2. >N-	-φ	-H	-H	IR (Nujol) : 3400 1H-NMR (CDCl ₃) 1.7 ~ 3.0 (14H, m, -CH ₂ CH ₂ N>NCH ₂ -) 3.66 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ OCH>) 4.22 (2H, t, J=7Hz, >N-CH ₂ CH ₂ -) 5.38 (1H, s, -OCH>) 6.5 ~ 8.0 (18H, m, 4'7'8'-OH, 4'5'6'-OH, 7'8'-OH)
18	-CH ₂ CH ₂ O-	-	0. 2. >CH-	-H	-H	-H	IR (Nujol): 3400 1H-NMR (CDCl ₃) 1.0 ~ 3.0 (13H, m, -CH ₂ N>CH ₂ -) 3.2 ~ 4.0 (4H, m, -CH ₂ OCH ₂ -) 4.32 (2H, t, J=6Hz, >NCH ₂ -) 6.3 ~ 7.9 (13H, m, 4'7'8'-OH, 4'5'6'-OH, 7'8'-OH)

(表 3 の続き)

実施例	A	B	m, n, Y	R ¹	R ²	R ³	IR ($\nu_{\text{cm}^{-1}}$) ¹ H-NMR (σ ppm)
19	-	-	0, 3, >N-	- ϕ	-H	-H	IR (Neat) : 3350 ¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.9 ~ 1.5 (2H, m, -CH ₂ -CH ₂ -N ₂ N ₂) 2.4 ~ 2.55 (10H, m, -CH ₂ -N ₂ N ₂) 4.25 (1H, s, -CH ϕ z) 4.26 (2H, t, J=6Hz, NI-CH ₂) 6.57 (1H, m, C3-H) 7.84 (1H, s, N ₂ N ₂) 7.0~7.7 (16H, m, C2, C4, C6, C7-H, 7, 2, 2, N ₂ N ₂)

(表 3 の続き)

実施例	A	B	m. n. y	R ¹	R ²	R ³	I R (ν cm ⁻¹), ¹ H-NMR (σ ppm)
20	-	-	0, 3, >CH-	-H	-H	-H	I R (Neat) : 3400 ¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.1 ~ 2.4 (9H, m, ) 2.4~3.2 (6H, m, -CH ₂ CH ₂ N) 4.22 (2H, t, J=6Hz, NI-CH ₂) 6.53 (1H, m, C3-H) 6.9 ~ 7.75 (11H, m, C2, C4, C6, C7-H, ) 7.82 (1H, s, N< )

(表 3 の続き)

実施例	A	B	m, n, Y	R'	R ²	R'	IR (ν cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
21	-	-	1, 3, >N-	-H	-H	-φ	IR (Neat) : 3350 ¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.7 ~ 2.8 (12H, m, -CH ₂ CH ₂ N ₂ -) 4.15 (2H, t, J=6Hz, >NCH ₂ -) 4.2 (1H, s, >NCH<φ) 5.13 (2H, s, -CH ₂ I ₂) 6.3 ~ 7.7 (18H, m, イソプロピル H, 7:2:1H)
22	-	-	1, 3, >CH-	-H	-H	-H	IR (Neat): 3350 ¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 ~ 3.1 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N ₂ -CH ₂ -) 4.15 (2H, t, J=6Hz, >NCH ₂ -) 5.13 (2H, s, -CH ₂ I ₂) 6.4 ~ 7.7 (18H, m, イソプロピル H, 7:2:1H)

(表3の続き)

実施例	A	B	m. n. Y	R ¹	R ²	R ⁴	IR (ν cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
23 3HCl	-	-	1. 3. >N-	-φ	H	-CO ₂ H	IR (Nujol): 1700. 1460. 1380 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.50 ~ 4.40 (12H, m. -NCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ₂ CH) 4.20 ~ 4.90 (3H, m. -NCH ₂ -. -NCH) 5.53 (2H, s. C ₃ -CH ₂) 7.00 ~ 8.10 (17H, m. イソブチル-H. ミチル-H. φ-H) 9.47 (1H, s. -CO ₂ H)
24 2HCl	-	-	1. 3. >CH-	-H	H	-CO ₂ H	IR (Nujol): 3400. 1710. 1450 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.30 ~ 4.35 (15H, m. -NCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ₂ CH ₂ φ) 4.35 ~ 4.90 (2H, m. NCH ₂) 5.55 (2H, s. C ₃ -CH ₂) 7.05 ~ 8.05 (12H, m. イソブチル-H. ミチル-H. φ-H)

(表3の続き)

実施例	A	B	m. n. Y	R ¹	R ²	R ³	I R (ν cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
25 (CO ₂ H) ₂	-	-	0, 3, >CH-	H	H	-CH ₂	I R (KBr) : 3400, 1620 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.2 ~ 3.6 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N-CH ₂ -) 2.45 (3H, s, -CH ₃) 4.25 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₂ -) 6.3 (1H, s, 17F-φ 3位 H) 7.0 ~ 8.3 (13H, 17F-φ 4, 6, 7-H, 17F/17F-φ-H, 7, 1=17H)
26 3/2(CO ₂ H) ₂	-	-	0, 2, >N-	-φ	H	H	I R (KBr) : 3200, 1620 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 2.3 ~ 3.7 (10H, m, -CH ₂ N-) 4.2 ~ 4.8 (3H, m, >NCH ₂ CH ₂ -, -CH) 6.5 ~ 8.0 (18H, m, 17F-φ H, 17F/17F-φ-H, 7, 1=17H) 8.5 (3H, br, CO ₂ H x 3)

(表 3 の続き)

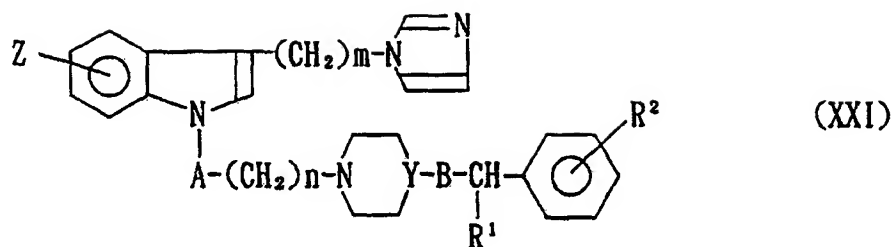
実施例	A	B	m, n, Y	R'	R''	R'	I R (ν cm ⁻¹) 'H-NMR (σ ppm)
27 (CO ₂ H) ₂	-	-	0, 2, >CH	H	H	H	I R (KBr): 3400, 1620 'H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm) 1.2 ~ 2.0 (5H, m, -N(CH ₂) ₂ CH ₂ -) 2.5 ~ 3.6 (8H, m, -CH ₂ N(CH ₂) ₂ CH ₂ -φ) 4.65 (2H, t, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₂ -) 6.5~8.3 (15H, 17F-φ H, 7.2~φ H, 4.5~φ H, CO ₂ Hx2)
28	-	-	0, 3, >N-	-φ	-H	-CH ₃	I R (Nujol): 3400, 1620 'H-NMR (DMSO-d ₆ , δ ppm) 1.7 ~ 3.8 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ -CH ₃) 4.20 (2H, t, J=7Hz, >N-CH ₂ CH ₂ -) 4.40 (1H, s, -CH<φ) 6.30 (1H, s, 17F-φ3位H) 7.0 ~ 8.4 (19H, 17F-φ4, 6, 7 位H, 4.5~φ H, 7.2~φ H, CO ₂ Hx3)

(表 3 の続き)

実施例	A	B	m, n, Y	R'	R ²	R ⁴	IR (ν cm ⁻¹) 1H-NMR (σ ppm)
29 3/2(CO ₂ H) ₂	-	-CH ₂ CH ₂ O-	0、3、>N-	- φ	H	CH ₃	IR (Nujol): 3400, 1620 1H-NMR (DMSO-d ₆) 1.5 ~ 3.2 (14H, m, -CH ₂ CH ₂ N ₂ CH ₂ -) 2.45 (3H, s, -CH ₃) 3.65 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ OCH ₂ <φ) 4.25 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH-) 5.50 (1H, s, -CH<φ) 5.80 (3H, br, CO ₂ H x 3) 6.30 (1H, s, 17F-13位H) 7.0 ~ 8.5 (16H, m, 17F-18H, 18F-19H, 7, 2-19H)

実施例 30～42

一般式(XXI) :

(R¹、R²、A、B、Y、Z、m及びnは表4に各々記載)

で表される化合物を上記実施例4、5の方法に準じて製造した。得られた化合物のIR、¹H-NMRは表4に示す通りである。

表 4

実施例	A	B	Z	m, n, Y	R'	R'	IR (cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
30	-	-	6-CO ₂ Na	1, 3, >CH	H	H	IR (Nujol) : 1580 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.0 ~ 3.0 (15H, -CH ₂ CH ₂ N-CH ₂ -) 4.25 (2H, br. >N-CH ₂ -) 5.35 (2H, s, -CH ₂ I _m) 6.75 ~ 8.20 (12H, 4γδ-βH, 4βγ'-βH, 7α=βH)
31	-	-	5-CO ₂ Na	1, 3, >N-	-φ	-H	IR (Nujol) : 1620 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.6 ~ 2.7 (12H, m, -CH ₂ CH ₂ N-) 4.0 ~ 4.4 (3H, br. -CH->NCH ₂ -) 5.30 (2H, s, -CH ₂ I _m) 6.7 ~ 8.3 (17H, m, 4γδ-βH, 4βγ'-βH, 7α=βH)

(表 4 の続き)

実施例	A	B	Z	m, n, Y	R'	R''	IR (cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
32	-	-	5-CO ₂ Na	1, 3, >CH	H	H	IR (KBr法) : 1620 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 0.8 ~ 3.0 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N ₂ CH ₂ -) 4.15 (2H, br, >NCH ₂ -) 5.32 (2H, s, -CH ₂ Im) 6.6 ~ 8.3 (12H, m, イソクマリン, イミダゾール, 7,8-二H)
33	-	-	5-CO ₂ Na	2, 3, >N-	-φ	H	IR (KBr法) : 1580 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.4 ~ 2.7 (12H, m, -CH ₂ CH ₂ N ₂ CH ₂ -) 3.15 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ Im) 3.8 ~ 4.0 (5H, m, -CH ₂ CH ₂ Im, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -, -CH<φ) 6.8 ~ 8.3 (17H, m, イソクマリン, イミダゾール, 7,8-二H)





(表 4 の続き)

実施例	A	B	Z	m, n, Y	R ¹	R ²	IR (cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
34	-	-	5-CO ₂ Na	2, 3, >CH-	-H	H	IR (KBr法) : 1580 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.0 ~ 3.0 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N<chem>C1CCN(C1)CC</chem>-) 3.21 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ I _m) 3.9 ~ 4.5 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ I _m , >NCH ₂ CH ₂ -) 6.7 ~ 8.3 (12H, m, イソド-4H, イソド-4H, 7,2-4H)
35	-	-CH ₂ CH ₂ O-	5-CO ₂ Na	2, 3, >N-	-φ	H	IR (Nujol) : 1580 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.4 ~ 2.8 (14H, m, -CH ₂ CH ₂ N<chem>C1CCN(C1)CC</chem>-) 3.15 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ I _m) 3.48 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ OCH<chem>C1=CC=CC=C1</chem>)<chem>C1=CC=CC=C1</chem> 3.7 ~ 4.5 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ I _m , >NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -) 5.45 (1H, s, -OCH<chem>C1=CC=CC=C1</chem>)<chem>C1=CC=CC=C1</chem> 6.7 ~ 8.3 (17H, m, イソド-4H, イソド-4H, 7,2-4H)

(表4の続き)

実施例	A	B	Z	m, n, Y	R'	R ²	IR (ν cm ⁻¹) 'H-NMR (σ ppm)
36	-	-	H	1, 3, >N-	- ϕ	H	IR (Neat): 3380 'H-NMR (CDCl ₃) 1.7 ~ 2.8 (12H, m, -CH ₂ CH ₂ N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ -) 4.13 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₂ -) 4.22 (1H, s, -CH< $\begin{array}{c} \phi \\ \phi \end{array}$ > 5.22 (2H, s, -CH ₂ I _m) 6.8 ~ 7.7 (18H, 4/1F-H, 7.2/1H, 4.3/1H-1H)


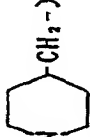
(表 4 の続き)

実施例	A	B	Z	m, n, Y	R ¹	-R ¹	IR (cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
37	-	-	H	1, 3, >CH-	-H	H	IR (Neat): 3350 ¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 ~ 3.1 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N-CH ₂ -) 4.15 (2H, t, J=7Hz, >NCH ₂ CH ₂ -) 5.25 (2H, s, -CH ₂ I _m) 6.9 ~ 7.7 (13H, m, 4'F-  -H, 4:5'/6-  -H, 7:8:9H)
38	-	-	H	2, 3, -CH<	H	H	IR (Neat): 1500 ¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 ~ 3.0 (15H, m, -CH ₂ CH ₂ N-CH ₂ -) 3.17 (2H, t, J=7Hz, -CH ₂ CH ₂ I _m) 3.9 ~ 4.4 (4H, m, -CH ₂ CH ₂ I _m , >NCH ₂ CH ₂ CH ₂ -) 6.5 ~ 7.6 (13H, 4'F-  -H, 4:5'/6-  -H, 7:8:9H)

(表 4 の続き)

実施例	A	B	Z	m. n. Y	R ¹	R ²	I R (cm ⁻¹) ¹ H-NMR (σ ppm)
39 3/2(CO ₂ H) ₂	-	-	6-CO ₂ H	1, 3, >N-	-φ	H	I R (Nujol): 3300, 1640 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.5 ~ 3.2 (12H, m, -CH ₂ CH ₂ N ₂) 4.2 ~ 4.7 (3H, br, >NCH ₂ -CH ₂ -φ) 5.50 (2H, s, -CH ₂ Im) 6.30 (4H, br, CO ₂ H×4) 7.0 ~ 8.3 (17H, m, イソフ-ル H, イミダゾ-ル H, 7,2-#H)
40 3/2(CO ₂ H) ₂	-	-	6-CO ₂ H	1, 2, >N-	-φ	-H	I R (Nujol): 3400, 1640 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.5 ~ 3.2 (10H, m, -CH ₂ N ₂ -) 4.2 ~ 4.7 (3H, br, >NCH ₂ -CH ₂ -φ) 5.50 (2H, s, -CH ₂ Im) 6.30 (4H, br, CO ₂ H×4) 7.0 ~ 8.6 (17H, m, イソフ-ル H, イミダゾ-ル H, 7,2-#H)

(表 4 の続き)

実施例	A	B	Z	m, n, Y	R ¹	R ²	IR ($\nu_{cm^{-1}}$) ¹ H-NMR (σ ppm)
41 3/2(CO ₂ H) ₂	-	-CH ₂ CH ₂ O-	6-CO ₂ H	1, 3, >N-	- ϕ	H	IR (Nujol): 3400, 1640 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.5 ~ 3.7 (m, 16H, -CH ₂ CH ₂ N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ NCH ₂ CH ₂ O-)  4.0 ~ 4.5 (2H, br, >NCH ₂ -) 5.50 (3H, s, -CH ₂ Im, -CH $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ ϕ) 7.0 ~ 8.5 (21H, m, 47F- ϕ H, 7:2:1 ϕ H, 4:3:1 ϕ H, CO ₂ Hx4)
42 (CO ₂ H) ₂	-	-	6-CO ₂ H	1, 2, >C-	-H	-H	IR (Nujol): 3400, 1640 ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.0 ~ 3.5 (13H, m, -CH ₂ N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ CH ₂ -)  4.2 ~ 4.7 (2H, br, >N-CH ₂ -) 5.10 (3H, br, CO ₂ Hx3) 5.50 (2H, s, -CH $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ Im) 6.7 ~ 8.2 (12H, m, 47F- ϕ H, 7:2:1 ϕ H, 7:2:1H)

参考例 1

5-(1H-イミダゾール-1-イル) インドリンの合成

(1) 1-アセチル-5-(1H-イミダゾール-1-イル) インドリン

1-アセチル-5-プロモインドリン 30.0gをDMF 300ml に懸濁し、イミダゾール 25.5g、 K_2CO_3 34.5g、銅粉 1.9g、KF 1.7g を加え、150 °Cで 20 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムを加え、不溶物をろ別した後、水で洗浄し、飽和食塩水で洗浄、芒硝乾燥し溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し結晶 23.0gを得た。

I R (Nujol, νcm^{-1}) 1660

1H - NMR (DMSO- d_6 , δ ppm)

2.17 (3H, s, -COCH₃)

3.18 (2H, t, J=8Hz, C₃-H)

4.12 (2H, t, J=8Hz, C₂-H)

6.90~8.30 (6H, m, フェニル, イミダゾール)

(1)で得られた 1-アセチル-5-(1H-イミダゾール-1-イル) インドリン 23.0 g に 6 N HCl 230ml を加え 120°Cで 4 時間攪拌した。放冷後、クロロホルムと水を加え、4 N NaOHでpH 8 - 9 に調整しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝乾燥後、溶媒を減圧留去して油状の標題化合物 5-(1H-イミダゾール-1-イル) インドリン (粗製) 18.7g を得た。

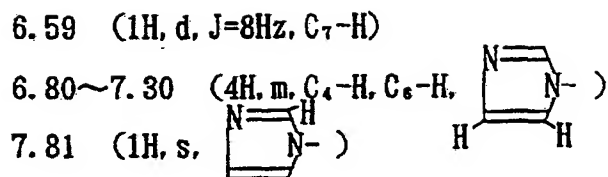
I R (Neat, νcm^{-1}) 2950, 2850, 1510

1H - NMR (CDCl₃, δ ppm)

3.07 (2H, m, C₃-H)

3.20 (1H, s, >NH)

3.62 (2H, m, C₂-H)


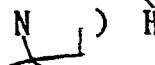


参考例 2

5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル) インドリン

(1) 1-アセチル-5-クロロメチルインドリン

1-アセチルインドリン 20.0gを濃塩酸 400mlに溶解し、35%ホルマリン9.86mlを加え、塩化水素ガスを吹きこみながら、57°Cで1時間攪拌し、吹き込みをとめてから更に3時間攪拌した。放冷後、反応液を水400ml中に注加した後、析出した不溶物をろ別し、クロロホルムで4回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝乾燥し、溶媒を減圧留去して、褐色油状物(粗製)22gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm)2.23 (3H, s, COCH₃)3.17 (2H, t, J=7.2Hz, )4.09 (2H, t, J=7.2Hz, )4.58 (2H, s, C₅-CH₂) 6.90~7.45 (2H, m, C₄, C₆-H)8.19 (1H, br-d, J=7.8Hz, C₇-H)

(2) 1-アセチル-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル) インドリン


(1) で得られた粗1-アセチル-5-クロロメチルインドリン 22.0gをアセトン150mlに溶解し、イミダゾール 21.7g、炭酸カリウム 43.5gを加え、室温で15時間攪拌した。不溶物をろ去した後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Daisogel 300

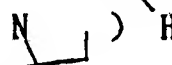
g 溶出: CHCl_3 $\sim \text{CHCl}_3/\text{MeOH}=50/1 \sim 20/1$) にて精製し、結晶 12.5g を得た。

I R (Nujol, $\nu \text{ cm}^{-1}$) 2920, 2850, 1650, 1450

^1H - NMR (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$)

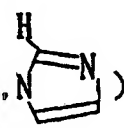
2.20 (3H, s, N-COCH₃)

3.15 (2H, br-t, $J=8.4\text{Hz}$ )

4.09 (2H, br-t, $J=8.4\text{Hz}$, )

5.07 (2H, s, C₆-CH₂) 

6.75~7.20 (4H, m, C₄, C₅-H, )

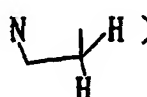
7.55 (1H, br-s, )

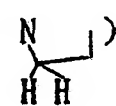
8.20 (1H, br-d, C₇-H)

(2) で得られた 1-アセチル-5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル) インドリン 6.5g を 6 N HCl 130ml に溶解し、70°C で 6 時間加熱攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に 2 N NaOH を添加し、アルカリ性とした後、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝乾燥し溶媒を減圧留去して、標題化合物 5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル) インドリンの結晶 4.6g を得た。

I R (Nujol, $\nu \text{ cm}^{-1}$) 1610, 1500, 1460, 1380

^1H - NMR (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$)

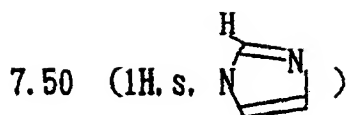
3.00 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$, )

3.55 (2H, t-d, $J=7.2\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$, )

4.98 (2H, s, C₆-CH₂) 

6.57 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$, C₇-H)

6.75~7.20 (4H, m, C₄, C₅-H, )



参考例 3

5-(1H-イミダゾール-1-イル)-1H-インドールの合成

5-(1H-イミダゾール-1-イル)-インドリン 3.0g をDMF 30mlに溶解し、水素化ナトリウム 1.3g を加え、室温で24時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し、芒硝乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標題化合物 5-(1H-イミダゾール-1-イル)-1H-インドール 1.6g を得た。

I R (Nujol, ν cm⁻¹) 3450

¹H- NMR (CDCl₃, δ ppm)

6.50 (1H, br-s, インドールC₃-H)

6.8 ~ 8.3 (7H, m, インドールC₂, C₄, C₆, C₇-H)

11.30 (1H, br-s, NH)

参考例 4

6-エトキシカルボニル-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドールの合成

ジオキサン50ml、氷酢酸50ml及び35%ホルムアルデヒド27ml(317mM)の混合溶液中に、氷冷下にて約50%のジメチルアミン28ml(317mM)を加え、同温度で30分間攪拌した。6-エトキシカルボニル-1H-インドール 6.0g(3.17mM)を添加後、室温に戻し2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和後、水層をNaClで飽和させ酢酸エチルで抽出した。溶媒を乾燥後、減圧留去した。残渣をキシレン 150ml に溶かし、イミダゾール10.8g(158.5mM)を加え、100℃で10時間攪拌した。

クロロホルムを加え、有機層を水洗し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去し、標題化合物 6- エトキシカルボニル-3-(1H- イミダゾール-1- イルメチル)-1H- イン
ドールの結晶6.0gを得た。

I R (Nujol, ν cm⁻¹) 1700

¹H- NMR (DMSO-d₆, δ ppm)

1.33 (3H, t, J=7Hz, CH₂CH₃)

4.32 (2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃)

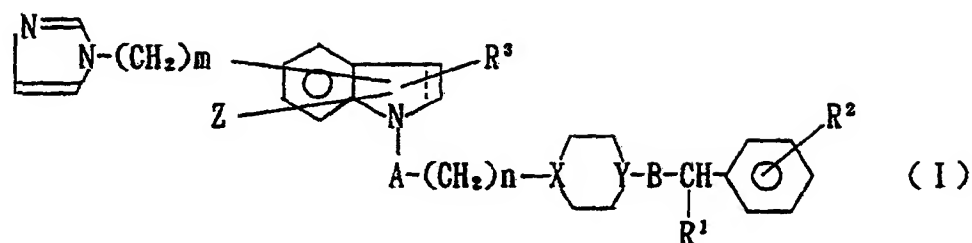
5.35 (2H, s, CH₂-

6.7 ~ 8.3 (7H, m, インドール-H, イミダゾール-H)

11.3 (1H, br, >NH)

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中、 R^1 は水素原子又はアリールを、 R^2 は水素原子、ハロゲン、低級アルキル又は低級アルコキシを、 R^3 は水素原子又は低級アルキルを、Aは直接結合、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-COCH_2O-$ 、又はアルキレンオキシを、Bは直接結合、 $-O-$ 、アルキレン又はアルキレンオキシを、X及びYは両方が窒素原子、又はどちらか一方が窒素原子で他方はCHを、Zは水素原子、カルボキシル基又はエステル化されたカルボキシル基を示す。更にm及びnは、0又は1～4の整数を示す。また式中、破線は、単結合又は二重結合を示す。)

で表されるイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩。

2. 1-[3-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸、

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エチル]-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸、

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)ブチル]-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸、

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1-ピペリジノ)プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸、

1-[3-(4-ベンズヒドリルオキシエチル-1-ピペラジニル)プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1H-インドール-6-カルボン酸、

1-[3-(4-(p-クロロベンジル)-1-ピペラジニル)プロピル]-3-(1H-イミダゾール

-1- イルメチル)-1H- インドール-6- カルボン酸、

1-[3-(4-ベンジル-1- ピペリジノ) プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール-6- カルボン酸、

1-[3-(4-ベンズヒドリルオキシ-1- ピペリジノ) プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール-6- カルボン酸、

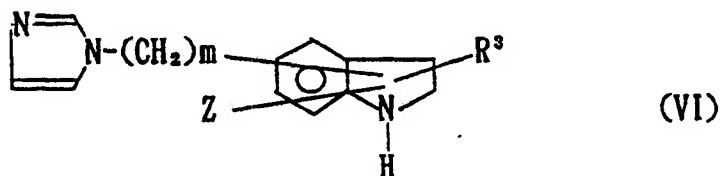
1-[3-(4-ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) プロピル]-3-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-1H- インドール-5- カルボン酸、

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1- ピペラジニル) プロピル]-5-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-インドリン、

1-[3-(4-ベンズヒドリル-1- ピペリジノ) プロピル]-5-(1H-イミダゾール-1- イルメチル)-インドリン

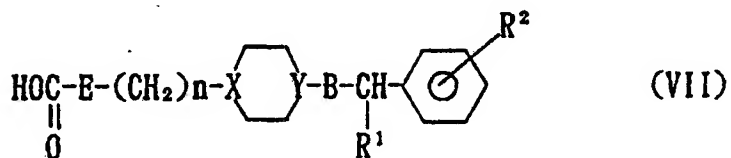
から選ばれる請求項1記載のイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩。

3. 方法1：一般式 (VI)



(式中、 R^3 、Z及びmは前記と同意義)

で表される化合物と一般式 (VII)



(式中、Eは直接結合又はメチレンオキシを示す。また、 R^1 、 R^2 、B、X、Y、nは前記と同意義)

で表される化合物とを反応させる方法、あるいは、

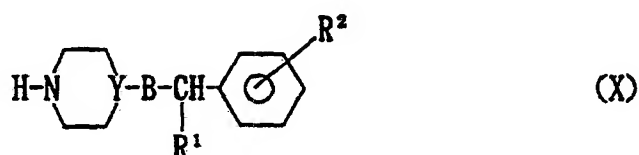
方法2：前記一般式 (VI) で表される化合物と、一般式 (VIII)



で表される化合物もしくは一般式 (IX)

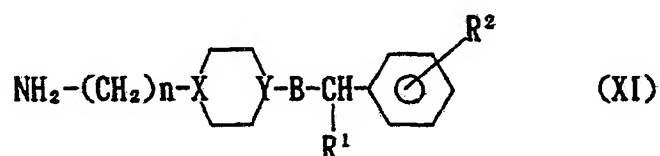


で表される化合物とを反応させてN-カルボニル誘導体を得、このN-カルボニル誘導体と一般式 (X)



(式中、R¹、R²、B及びYは前記と同意義)

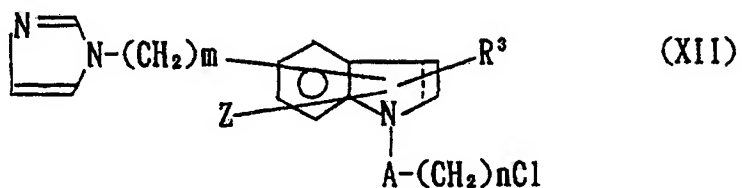
で表される化合物とを反応させるか、又は、当該N-カルボニル誘導体と一般式 (XI)



(式中、R¹、R²、B、X、Y及びnは前記と同意義)

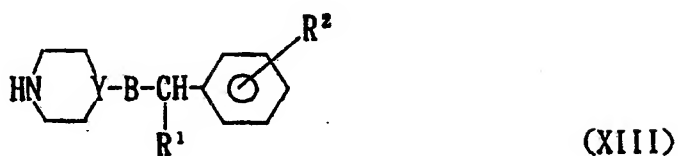
で表される化合物とを反応させる方法、あるいは、

方法 3 : 一般式 (XII)



(式中、Zはエステル化されたカルボキシル基、 R^3 、A、n、m及び破線は前記と同意義)

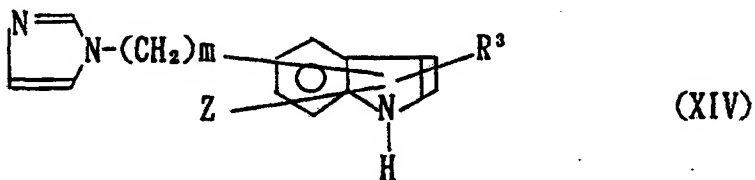
で表される化合物と一般式 (XIII)



(式中、 R^1 、 R^2 、B及びYは前記と同意義)

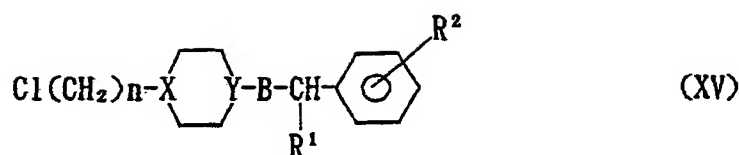
で表される化合物とを塩基の存在下で反応させる方法、あるいは、

方法 4 : 一般式 (XIV)



(式中、Zはエステル化されたカルボキシル基、 R^3 及びmは前記と同意義)

で表される化合物と一般式 (XV)



(式中、 R^1 、 R^2 、 B 、 X 、 Y 及び n は前記と同意義)

で表される化合物とを塩基の存在下で反応させる方法、あるいは、

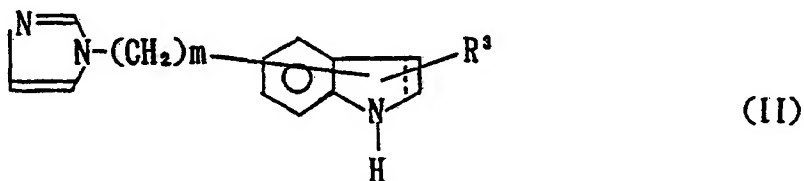
方法5：方法3、4において製造された化合物をさらに加水分解させる方法、のいずれかの方法による、請求項1記載のイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩の製造方法。

4. 請求項1記載のイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩と、薬理学上許容されうる担体含有してなる医薬組成物。

5. 医薬組成物がトロンボキサン A_2 又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防・治療剤である請求項4記載の医薬組成物。

6. 請求項1記載のイミダゾール誘導体又はその薬理学上許容される塩を用いる、トロンボキサン A_2 又はヒスタミンによって誘発される疾病の予防又は治療方法。

7. 一般式(II)



[式中、 R^3 は水素原子又は低級アルキルを示す。式中、一般式(III)]

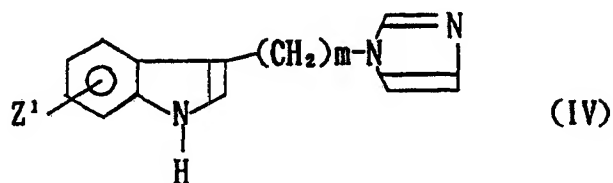


(式中、 m は、0又は1～4の整数を示す。)

で示される基は化合物(II)のインドール環、インドリン環の3位又は5位に置換する。また式中、破線は単結合又は二重結合を示す。但しインドール環を有する場合には、 m は0、2、3又は4である。)

で表される化合物。

8. 一般式(IV)



(式中、 Z^1 はカルボキシ基又はエステル化されたカルボキシ基を示し、インドール環の5位又は6位に置換する。 m は1又は2の整数を示す。)

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00378

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D401/14, 403/04, 403/06, A61K31/415, 31/445, 31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D401/14, 403/04-403/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 3-7281 (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), January 14, 1991 (14. 01. 91), Specially pages 10 to 11 & WO, A1, 90/12009 & EP, A, 42786	7-8
A	JP, A, 58-41875 (Pfizer Corp.), March 11, 1983 (11. 03. 83), & EP, A, 69513 & US, A, 4451472	1-5, 7-8
X	JP, A, 56-97267 (Hoffmann-Ca Roche Co., AG), August 5, 1981 (05. 08. 81), & EP, A, 28410 & US, A, 4591594 & US, A, 4731363	7-8
A	JP, A, 55-133380 (Pfizer Corp.), October 17, 1980 (17. 10. 80), & DE, A, 3008632 & FR, A, 2450832 & US, A, 4273782	1-5, 7-8
A	JP, A, 54-132569 (Pfizer Corp.),	1-5, 7-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 28, 1993 (28. 06. 93)

Date of mailing of the international search report

July 20, 1993 (20. 07. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00378

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>October 15, 1979 (15. 10. 79), & US, A, 4217357 & EP, A, 3901</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00378

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D401/14, 403/04, 403/06, A61K31/415, 31/445, 31/495		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C07D401/14, 403/04-403/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 3-7281 (京都薬品工業株式会社) 14. 1月, 1991 (14. 01. 91) 特に10-11頁 & WO, A1, 90/12009 & EP, A, 42786	7-8
A	JP, A, 58-41875 (Pfizer Corp.) 11. 3月, 1983 (11. 03. 83) & EP, A, 69513 & US, A, 4451472	1-5, 7-8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
28. 06. 93	20.07.93	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁 治	4 C 8 8 2 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き)。 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 56-97267 (Hoffmann-Ca Roche & Co., AG) 5. 8月. 1981 (05. 08. 81) & EP, A, 28410 & US, A, 4591594 & US, A, 4731363	7-8
A	JP, A, 55-133380 (Pfizer Corp.) 17. 10月. 1980 (17. 10. 80) & DE, A, 3008632 & FR, A, 2450832 & US, A, 4273782	1-5, 7-8
A	JP, A, 54-132569 (Pfizer Corp.) 15. 10月. 1979 (15. 10. 79) & US, A, 4217357 & EP, A, 3901	1-5, 7-8

